

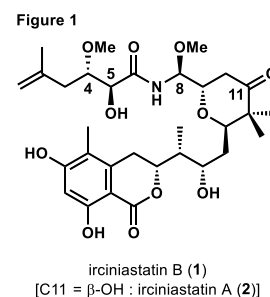
# エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発 と生物活性化合物合成への応用

著者	上杉 惇一郎
号	49
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博（薬科）第18号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00121686">http://hdl.handle.net/10097/00121686</a>

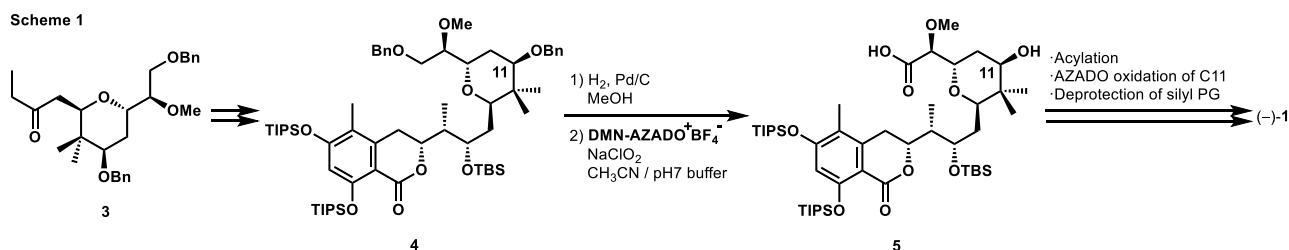
生物活性化合物には複数の極性官能基が配置したキラル構造単位を有するものが数多く存在するため、その効率的な構築法の開発は創薬化学研究の中心的課題と位置付けられ、活発な研究を触発してきた。著者は創薬研究の更なる発展に貢献するべく、「複雑な三次元構造を有する生物活性天然物の全合成研究」および「連続した不斉炭素-ヘテロ原子結合の構築法の開発」に焦点を当て、以下に示す研究を行ってきた。

## 1. 抗腫瘍活性天然物 (–)-Irciniastatin B の全合成と生物活性評価

(–)-Irciniastatin B [(–)-**1**] は 2004 年に Pettit らによってインド洋に生息する海綿 *Ircinia ramosa* より、類縁体である (+)-irciniastatin A [(+)-**2**] と共に単離されたポリケチド天然有機化合物である (Figure 1)<sup>1</sup>。両者とも非常に強力な細胞毒性を有し、さらにヒトがん細胞の種類により顕著な活性差を有するという興味深い知見が得られている。本研究の開始当初、**1** と **2** の構造上の違いは C11 位の酸化段階のみと予測されていたが、詳細は未解明のままとなっていた。そこで、全合成の達成されていなかった irciniastatin B の絶対構造の決定、および本化合物群の活性発現機構の解明に向け研究に着手した。



**1** が有する 2,6-*trans*-tetrahydropyran-4-one 骨格の不安定性を考慮し、C11 位ケトン部の合成終盤での導入を計画した。以前に当研究室で確立された irciniastatin A の全合成経路を活用し<sup>2</sup>、C11 位水酸基の保護基について検討を行った結果、保護基としてベンジル基を用いることで合成終盤での円滑な脱保護が可能であることが判明した。C11 位水酸基をベンジル基で保護したテトラヒドロピランフラグメント **3** からジアステレオ選択的 Aldol 反応を鍵として合成した **4** に対し、水素添加条件による 2 つのベンジル基の脱保護と、当研究室で開発された第 1 級水酸基選択的酸化能を有する触媒である DMN-AZADO<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>–</sup>を用いたワンポット酸化<sup>3</sup>により、定量的にヒドロキシカルボン酸 **5** を得た。その後、側鎖部分との連結と C11 位水酸基の AZADO を用いた酸化、他のシリル系保護基の脱保護により、(–)-irciniastatin B [(–)-**1**] の全合成を達成した (Scheme 1)。共同研究者により合成品を用いた生物活性評価試験が行われ、タンパク質合成阻害活性を有すること、および細胞内における結合部位が明らかにされた<sup>4</sup>。

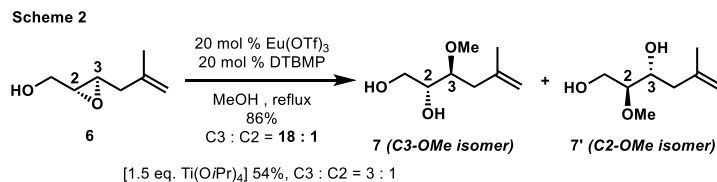


## 2. エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発

2,3-エポキシアルコール単位は、不斉エポキシ化反応の発展により有用なキラルビルディングブロックとして数々の天然物や医薬品の合成に用いられており、特に酸性条件下でのエポキシドの位置選択的開環反応

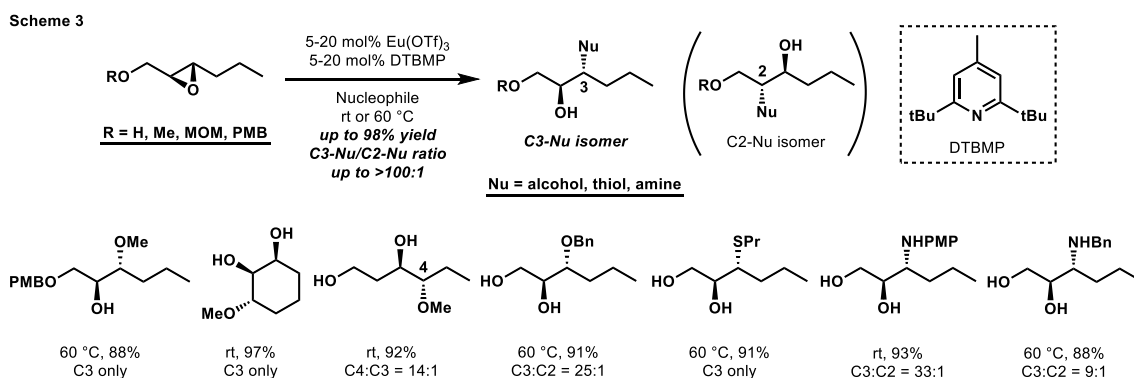
は、連続した不斉炭素-ヘテロ原子結合を構築するための有用な方法論として盛んに活用されてきた。1985 年に Sharpless らによって  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  を用いる条件が初めて報告され<sup>5</sup>，以後数例のルイス酸を用いる条件が見出されている。しかしながら前述の条件は基質に対し等モル量以上の酸を必要とするため，基質適用性と操作性に本質的な問題を残していた。

当研究室の今泉・渡辺により，抗腫瘍活性天然物 (+)-irciniastatin A [(+)-**2**] の全合成に向けた側鎖部分の立体選択的合成において，2,3-エポキシアルコール **6** を基質としたメタノー

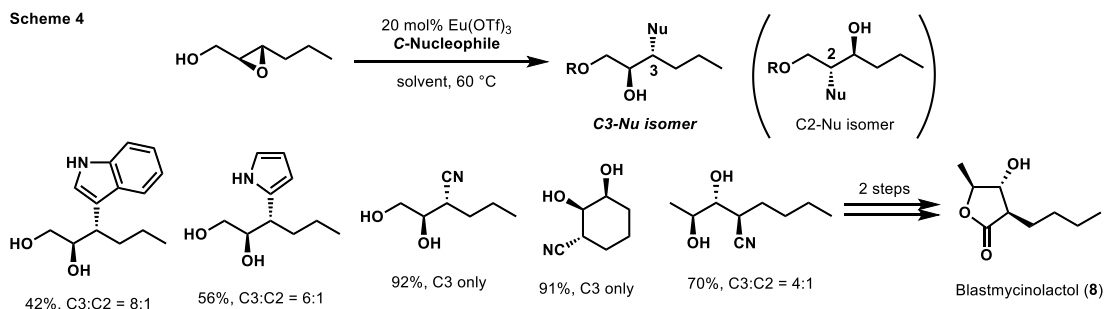


ル溶媒中での位置選択的開環反応について検討が行われた。その結果，ルイス酸としてランタノイド塩を用いることで結果の大幅な改善が見られ，20 mol%の  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  と同モル量の DTBMP を用いる条件が最適であると結論付けられた (**Scheme 2**)。

著者は，先に示した検討から見出された， $\text{Eu}(\text{OTf})_3/\text{DTBMP}$  触媒系の潜在的有用性に興味を抱いた。すなわち，本博士論文研究開始当初には有効な例が無かった「2,3-エポキシアルコール単位に対する，触媒条件下での位置選択的開環による多様な求核剤の導入法」と成り得ると期待した。本条件の基質や求核剤に対する適用性は不明であったため，その検証を行う事で，一般性の高い新規触媒条件の開発に繋がると考え検討を開始した。その結果，本条件は反応基質 (1 級アルコール保護体，2 級アルコール，3,4-エポキシアルコール) および求核剤 (アルコール，チオール，芳香族・脂肪族アミン) に対し非常に幅広い一般性を有していることが判明した (**Scheme 3**)<sup>6</sup>。



次に著者は，先に見出した新規触媒条件を用いる炭素求核剤の付加反応に興味を抱いた。2,3-エポキシアルコール単位に対する多様な炭素求核剤の位置選択的な付加が実現すれば，新たな不斉増炭反応として，本構造単位の有用性の大幅な拡張に繋がると期待した。種々の炭素求核剤を用いて検討を行った結果，含窒素複素環およびシアニドアニオンを用いた際に反応は円滑に進行し，所望の C3 位開環体が得られることを見出した (**Scheme 4**)。さらに，得られた 3-シアノ-1,2-ジオール化合物に対し 2 工程の変換を施すことで抗菌活性天然物 blastmycinolactol (**8**) へと導き，開環体の構造決定を行うと共に，本反応の有用性の一端を示した。



### 3. 位置選択的開環反応を鍵とする生物活性化合物の合成研究

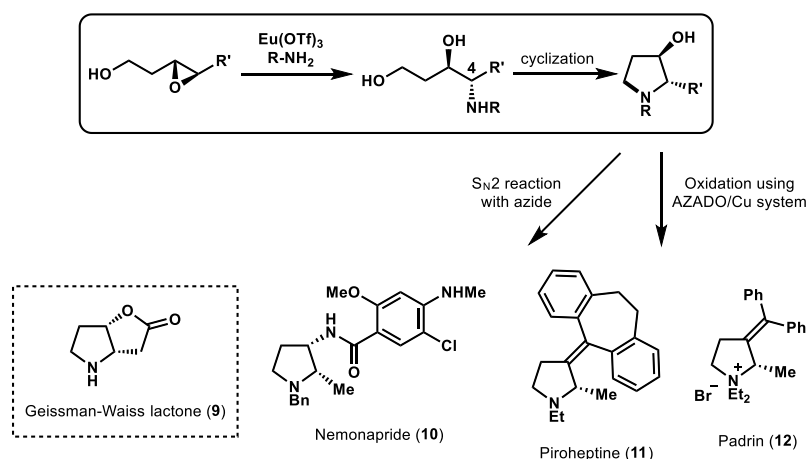
今回開発した、エポキシアルコール基質に対する新規触媒条件の創薬化学的有用性を実証するため、エポキシアルコールの位置選択的開環反応を鍵とする生物活性化合物の効率的合成を目指した応用研究に着手した。

合成標的として、3-ヒドロキシピロリジン骨格を含むアルカロイドに着目した。本化合物群はこれまで自然界から数多く単離され、様々な生物活性を示すことが報告されているため、その合成法の開発は創薬化学的に重要な課題と位置付けられる。本天然物群の合成法は現在までに多くの化学者により開発されているが、その多くはキラルプール法を用いた方法であり、両対掌体の合成という観点で問題を残していた。

著者は、容易に両対掌体の調製が可能なエポキシアルコール単位に対する位置選択的開環反応を用いることで、本構造単位の系統的合成を可能とする手法を提供できると考えた。具体的には、先の検討で得た知見である「3,4-エポキシアルコール基質への適用が可能である点」および「求核剤として脂肪族アミンが利用可能である点」を利用して4-アミノ-1,3-ジオール成績体を得た後、分子内閉環反応条件に付すことによる、所望の3-ヒドロキシピロリジン骨格の構築を計画した。

検討の結果、3,4-エポキシアルコール基質から2工程を経て所望の3-ヒドロキシピロリジン化合物を得ることに成功した (**Scheme 5**)。得られた成績体の構造を確認するため、4工程の変換を経て、様々なピロリジンアルカロイドの合成中間体として知られる Geissman-Waiss lactone (**9**) へと導いた。

**Scheme 5**



さらに、得られた3-ヒドロキシピロリジン中間体の水酸基を足がかりとして、3種の医薬品の効率的合成に成功した。すなわち、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によるアジド基の導入を行うことで、統合失調症治療薬 nemonapride (**10**) を6工程・総収率31%にて合成した。また、当研究室で開発された AZADO/Cu 触媒系によるアミノアルコールの空気酸化反応<sup>7</sup>を用いることで、抗パーキンソン病治療薬 piroheptine (**11**) および抗コリン性鎮痙薬 padrin (**12**) の短工程合成を行った。

#### 4. *N*-保護 2,3-アジリジノアルコールの位置選択的開環反応の開発

前述した研究において、著者はエポキシアルコール類の位置選択的開環反応における新規触媒条件を開発し、その有用性を明らかにした。本条件により生成する複数の炭素-ヘテロ原子結合を含む反応成績体には、基質であるエ

ポキシド由来の連続不斉中心が配置されるため、天然物や医薬品といった三次元的な広がりを持つ複雑化合物の合成に有用であると言える。

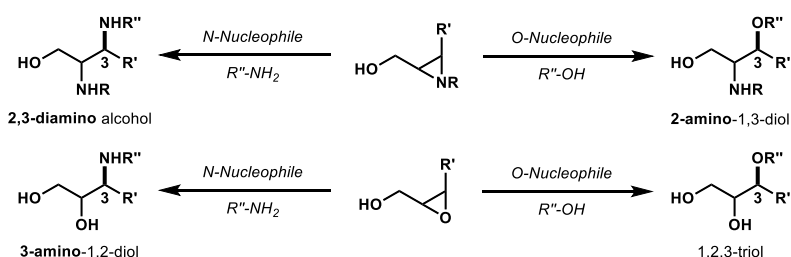
著者は本変換反応の適用性の大幅な拡張を期待し、2,3-アジリジノアルコール単位の位置選択的開環反応に興味を抱いた (Scheme 6)。もし本単位を用いた場合にも、2,3-エポキシアルコールの場合と同様の C3 位選択的付加反応が進行すれば、それぞれの反応様式が相補的となり、異なる配置を有する各種アミノジオール化合物が合成可能となる。

各種保護基を有する 2,3-アジリジノアルコール基質を調製し、求核剤をアリルアルコールに設定したアルコリス反応における条件検討を行った。その結果、窒素原子の保護基およびルイス酸触媒の選択が反応性に大きな影響を与えることが明らかになった (Scheme 7)。窒素原子をメトキシカルボニル基および *p*-ニトロベンゾイル基で保護したアジリジノア

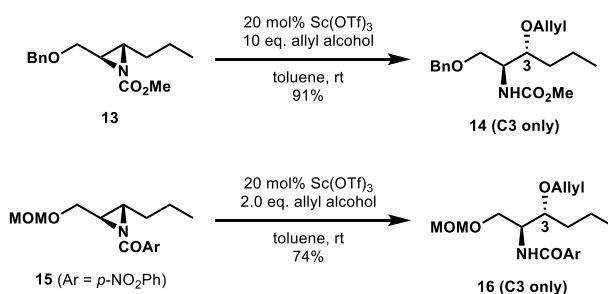
ルコール **13**, **15** を用いた際に反応は円滑に進行し、望みの C3 位でのアルコリス反応が進行した成績体 **14**, **16** が高収率、かつ完全な位置選択性にて得られることを見出した。

以上の研究を通じて、著者は「創薬研究に適用可能な、立体選択的に連続した炭素-ヘテロ原子結合を構築する手法の開発」に成功した。本研究成果は、より複雑な 3 次元構造を有する化合物が主役となる、今後の創薬化学研究の発展に貢献するものと考えている。

Scheme 6



Scheme 7



#### 【参考文献】

- 1) Pettit, G. R. *et al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1149.
- 2) Iwabuchi, Y. *et al. Org. Lett.* **2010**, 12, 1040.
- 3) Iwabuchi, Y. *et al. J. Org. Chem.* **2015**, 80, 401.
- 4) Iwabuchi, Y. *et al. J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12333.
- 5) Sharpless, K. B. *et al. J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1557.
- 6) Iwabuchi, Y. *et al. Org. Lett.* **2014**, 16, 4408.
- 7) Iwabuchi, Y. *et al. Angew. Chem. Ind. Ed.* **2014**, 53, 3236.

論文提出者: 上杉惇一郎

論文審査委員 (主査): 山口 雅彦

論文題目: エポキシアルコール類の位置選択的開環反応の開発と生物活性化合物合成への応用

近年、研究開発費の増加に反して新薬開発の成功率が低下する傾向が続き、その構造的要因の解析と状況打開のための試みが活発化している。低分子医薬の開発研究を支える合成化学的観点からは、医薬候補化合物の三次元的構造多様性、すなわちケミカルスペース拡張の必要性が指摘され、キラル有機分子構築法のさらなる発展が求められている。本論文の著者は、上述した課題解決への貢献を期して、複雑な三次元構造を有する生物活性天然物の全合成研究と、連続した不斉炭素-ヘテロ原子結合の構築法の開発に焦点を当て、本博士論文研究を行った。

はじめに、各種ヒト癌細胞に対してサブ nM レベルで増殖阻害活性を示すポリケチド海洋天然物(-)-irciniastatin B を標的として、その全合成研究に取り組んだ。本化合物はインド洋に生息する海綿から類縁体である(+)-irciniastatin A とともに極微量単離され、両者は C11 位炭素の酸化段階が唯一異なるだけで、癌細胞の種類によって顕著な活性の差を示すという興味深い知見が報告されていたが、その詳細は不明であった。(-)-Irciniastatin B は分子中央部に *trans*-2,6-置換 pyran-3-one 構造を有しており、3 位ケトン基の関与による 2 位あるいは 6 位立体中心の異性化が懸念された。著者は、Sharpless 不斉エポキシ化とエポキシドのジアステレオ選択的アルコールシス反応、そしてアルドール反応の適用を鍵として前記異性化反応を回避しつつ、(-)-irciniastatin B に存在する 8 個の不斉炭素を構築するとともに、その途上で遭遇した化学選択性の制御に関する複数の問題を解決して、世界で 2 例目となる全合成を達成した。共同研究者により合成品を用いた生物活性評価試験が行われ、irciniastatin A と B はタンパク質合成阻害活性を有し、リボソームの同一部位に結合部位することが明らかとされた。

次に、(-)-irciniastatin B の全合成で用いた 2,3-エポキシアルコールの  $\text{Eu}(\text{OTf})_3$  による位置選択的アルコールシス反応に潜在する有用性に着目して、基質適用性の拡張と触媒反応への展開を目指して検討を行った。その結果、反応基質として 1 級アルコール保護体、2 級アルコール、3,4-エポキシアルコール、求核剤としてアルコール、チオール、芳香族・脂肪族アミン、電子豊富芳香環、シアニドイオンの適用を可能とする反応条件を確立して所期の目的を達成した。そして、脂肪族アミンを求核剤として、非対称エポキシドの触媒的かつ位置選択的な開環を可能とする本反応の新規性に着目して、3,4-エポキシアルコールの 4 位選択的アミノリシス反応に展開した。本反応生成物の 1 級アルコール選択的活性化により分子内  $\text{S}_{\text{N}}2$  反応を惹起して 2-アルキル-3-ヒドロキシピロリジン単位を簡便に合成する方法を確立し、統合失調症治療薬 nemonapride の不斉合成を通じて、その有用性を実証した。

上述した研究成果は、複数の立体中心が存在する医薬候補化合物の合成に重要な知見を提供するものであり、今後の創薬化学研究の発展に寄与すると期待される。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として合格と認める。